

特許協力条約

PCT

特許性に関する国際予備報告 (特許協力条約第二章)

(法第12条、法施行規則第56条)
[PCT36条及びPCT規則70]

REC'D 13 OCT 2005

WIPO

PCT

出願人又は代理人 の書類記号 F555PCT	今後の手続きについては、様式PCT/IPEA/416を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP2004/005986	国際出願日 (日.月.年) 26.04.2004	優先日 (日.月.年) 28.04.2003
国際特許分類 (IPC) Int.Cl. ⁷ A61K45/00, 35/74, 47/32, 47/34, 47/38, 47/48, A61P19/02, 29/00, 37/02, 37/08, 35/00, 37/04, 43/00		
出願人 (氏名又は名称) 積水化学工業 株式会社		

- この報告書は、PCT35条に基づきこの国際予備審査機関で作成された国際予備審査報告である。
法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。
- この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 8 ページからなる。
- この報告には次の附属物件も添付されている。
 - ☒ 附属書類は全部で 4 ページである。
 - ☒ 補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関が認めた訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面の用紙 (PCT規則70.16及び実施細則第607号参照)
 - ☐ 第I欄4.及び補充欄に示したように、出願時における国際出願の開示の範囲を超えた補正を含むものとこの国際予備審査機関が認定した差替え用紙
 - ☐ 電子媒体は全部で (電子媒体の種類、数を示す)。
配列表に関する補充欄に示すように、コンピュータ読み取り可能な形式による配列表又は配列表に関連するデータを含む。(実施細則第802号参照)
- この国際予備審査報告は、次の内容を含む。
 - ☒ 第I欄 国際予備審査報告の基礎
 - ☒ 第II欄 優先権
 - ☒ 第III欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
 - ☒ 第IV欄 発明の単一性の欠如
 - ☒ 第V欄 PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
 - ☒ 第VI欄 ある種の引用文献
 - ☒ 第VII欄 国際出願の不備
 - ☒ 第VIII欄 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 28.02.2005	国際予備審査報告を作成した日 28.09.2005	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 大久保 元浩	4C 8828
電話番号 03-3581-1101 内線		3452

様式PCT/IPEA/409 (表紙) (2004年1月)

第I欄 報告の基礎

1. この国際予備審査報告は、下記に示す場合を除くほか、国際出願の言語を基礎とした。

☐ この報告は、_____語による翻訳文を基礎とした。
それは、次の目的で提出された翻訳文の言語である。

- ☐ PCT規則12.3及び23.1(b)にいう国際調査
- ☐ PCT規則12.4にいう国際公開
- ☐ PCT規則55.2又は55.3にいう国際予備審査

2. この報告は下記の出願書類を基礎とした。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に応答するために提出された差替え用紙は、この報告において「出願時」とし、この報告に添付していない。)

☐ 出願時の国際出願書類

☒ 明細書

第 1, 2, 4-31 ページ、出願時に提出されたもの
第 3 ページ*、28.02.2005 付けで国際予備審査機関が受理したもの
第 _____ ページ*、_____ 付けで国際予備審査機関が受理したもの

☒ 請求の範囲

第 2-11 項、出願時に提出されたもの
第 _____ 項*、PCT19条の規定に基づき補正されたもの
第 1, 13 項*、28.02.2005 付けで国際予備審査機関が受理したもの
第 _____ 項*、_____ 付けで国際予備審査機関が受理したもの

☒ 図面

第 1/1 ページ、出願時に提出されたもの
第 _____ ページ/図*、_____ 付けで国際予備審査機関が受理したもの
第 _____ ページ/図*、_____ 付けで国際予備審査機関が受理したもの

☐ 配列表又は関連するテーブル

配列表に関する補充欄を参照すること。

3. ☒ 補正により、下記の書類が削除された。

☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 12 _____ 項
☐ 図面 第 _____ ページ/図
☐ 配列表(具体的に記載すること) _____
☐ 配列表に関連するテーブル(具体的に記載すること) _____

4. ☐ この報告は、補充欄に示したように、この報告に添付されかつ以下に示した補正が出願時における開示の範囲を超えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c))

☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 第 _____ ページ/図
☐ 配列表(具体的に記載すること) _____
☐ 配列表に関連するテーブル(具体的に記載すること) _____

* 4. に該当する場合、その用紙に“superseded”と記入されることがある。

次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

- ☒ 請求の範囲 _____ 13

この国際出願又は請求の範囲 13 は、国際予備審査をすることを要しない
次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

「明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 _____ の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

- 「全部の請求の範囲又は請求の範囲 _____ が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

- 請求の範囲 13 について、国際調査報告が作成されていない。

- 「ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表が、実施細則の附属書C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を、次の点で満たしていない。

コンピュータ読み取り可能な形式による配列表が

- 提出されていない。
 所定の基準を満たしていない。
 提出されていない。
 所定の基準を満たしていない。

- 「コンピュータ読み取り可能な形式によるヌクレオチド又はアミノ酸の配列表に関連するテーブルが、実施細則の附属書Cの2に定める技術的な要件を、次の点で満たしていない。

- ┌ 提出されていない。
- └ 所定の技術的な要件を満たしていない。

- 「 詳細については補充欄を参照すること。

第V欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)	請求の範囲	1-11	有
	請求の範囲		無
進歩性 (IS)	請求の範囲		有
	請求の範囲	1-11	無
産業上の利用可能性 (IA)	請求の範囲	1-11	有
	請求の範囲		無

2. 文献及び説明 (PCT規則 70.7)

- ・文献1: JP 61-277628 A (旭化成工業株式会社) 1986.12.08 文献全体、特許請求の範囲、p.2
左下欄下から第2行-p.3 左上欄下から第2行、
実施例 (ファミリーなし)
- ・文献2: JP 60-120821 A (旭化成工業株式会社) 1985.06.28 文献全体 & EP 147689 A2
& JP 60-252423 A & JP 61-85317 A & JP 61-87671 A & JP 61-93121 A & JP 61-93122
A & US 4839290 A
- ・文献3: WILKINSON,KA et al. 'Enhancement of the human T cell response to culture filtrate
fractions of Mycobacterium tuberculosis by microspheres.' J. Immunol. Methods, (2000) vol.235
no.(1-2) p.1-9
- ・文献4: JP 63-160578 A (旭化成工業株式会社) 1988.07.04 文献全体、特許請求の範囲、p.2
左下欄-p.4 左下欄 (ファミリーなし)
- ・文献5: JP 61-100522 A (東レ株式会社) 1986.05.19 文献全体、特許請求の範囲、p.2 左下
欄-p.3 左上欄、実施例 (ファミリーなし)
- ・文献6: JP 63-203623 A (東レ株式会社) 1988.08.23 文献全体、特許請求の範囲、p.2 右下
欄-p.3 左下欄、実施例 (ファミリーなし)
- ・文献7: 山崎和俊他 '種々の高分子および表面粗さを有する材料における全血中のか粒球
吸着挙動の検討' 高分子学会予稿集, (1991) vol.40, no.7 p.2230-2232
- ・文献8: 新村和夫他 '粗面酢酸セルロースビーズの腫瘍壊死因子誘起作用' 人工臓器, 1993,
VOL.22, NO.5, p.1233-1237 文献全体、p.1234 左欄 III.1、p.1235 左欄下から第2行-p.1236 文献
末尾
- ・文献9: JP 6-209992 A (積水化学工業株式会社) 1994.08.02 文献全体、
請求項1、第3頁第4欄【0016】-第4頁第5欄【0027】 (ファミリーなし)

第VI欄 ある種の引用文献

1. ある種の公表された文書 (PCT規則 70.10)

出願番号 特許番号	公知日 (日. 月. 年)	出願日 (日. 月. 年)	優先日 (有効な優先権の主張) (日. 月. 年)
WO 03/37375 A1 [E, X]	08. 05. 2003	31. 10. 2002	02. 11. 2001

2. 書面による開示以外の開示 (PCT規則 70.9)

書面による開示以外の開示の種類	書面による開示以外の開示の日付 (日. 月. 年)	書面による開示以外の開示に言及している 書面の日付 (日. 月. 年)
-----------------	------------------------------	--

第Ⅷ欄 国際出願に対する意見

請求の範囲、明細書及び図面の明瞭性又は請求の範囲の明細書による十分な裏付についての意見を次に示す。

請求項 1 に係る発明は、「サイトカイン誘導剤」という、所望の性質により定義された化合物を有効成分とするサイトカイン誘導用具に関するものである。そして、請求項 1 は、そのような性質を有するあらゆる化合物を包含するものであるが、PCT 6 条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT 5 条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分に過ぎないものと認められる。

また、「サイトカイン誘導剤」については、出願時の技術常識を勘案してもそのような性質を有する化合物の範囲を特定できないから、請求項 1 は、PCT 6 条における明確性の要件も欠いている。

よって、本報告書では、本願明細書中で具体的に採用されている BCG や OK-432、もしくはその他の菌体及び／又は菌体由来成分を「サイトカイン誘導剤」として採用し、かつ水に不溶性の担体を併せて適用してなるサイトカイン誘導用具に関して主に行った先行技術調査の結果に基づき、見解を報告するものである。

補充欄

いずれかの欄の大きさが足りない場合

第 V 欄の続き

- ・文献10: YASUHITO,A.et al. 'The endogenous induction of tumor necrosis factor serum (TNS) for adjuvant postoperative immunotherapy of cancer. - changes in immunological markers of the blood - ' Japanese Journal of Surgery, 1990, vol.20, no.1, p.19-26
- ・文献11: 林昭 '癌免疫療法の新しい展開 - 初期免疫と獲得免疫の架け橋としてのBCG-CWS ' Molecular Medicine, 1999, vol.36, 臨時増刊号 p.220-229 文献全体、特にp.223 右欄第5行-p.224 左欄第1行
- ・文献12: 両馬良樹 '非特異的抗悪性腫瘍剤 その後の展開 OK-432 (ピシバニール) その後の展開' Biotherapy, 2000, vol.14, no.9, p.877-885
- ・文献13: FUJIMOTO,T. et al. 'Streptococcal preparation OK-432 is a potent inducer of IL-12 and a T helper cell 1 dominant state. ' J.Immunol., 1997, vol.158, no.12, p.5619-5626

文献1-6には、OK-432やMycobacterium属微生物に例示される菌体由来物質等の、免疫系細胞の活性化作用を有する物質に、不溶性の担体を併せて適用した系を構成し、かかる系に血液等の材料を投与することにより、同材料中の免疫系細胞の活性を高めることが記載されている。

そして、各文献記載のOK-432やBCG等の上記免疫系活性化物質が、免疫系細胞におけるIFN- γ やIL-12等のサイトカイン誘導増強活性を有し、かかるサイトカイン産生誘導増強能が抗癌治療に寄与するものであることは、文献10-13の記載にあるように、当業者にとり広く知られていたことであるから、文献1-6いずれかに記載の免疫系細胞活性化物質により奏される免疫系細胞の顕著な抗癌活性化が、主として当該免疫系細胞のいずれかによる顕著なサイトカイン誘導増強に基づくものであることは、当業者にとり予測し得たことである。

また、各文献1-6においては、担体として特に多孔性のものを採用することについては具体的に記載されていないが、文献1-6記載のような担体において、表面積を大きくすれば、その分、免疫系活性化物質(サイトカイン誘導剤相当物)及び/又は血液中の白血球等の成分との接触効率も向上し、よってサイトカイン誘導剤相当物の効果がより一層高まることは、当業者により当然に予測し得たことである。そして実際、担体表面の凹凸性を高めることにより、当該担体表面と接触せしめる血液材料等におけるサイトカインの誘導産生に向上がみられることは、文献7-9にみられるように本願優先日当時これまた広く知られていたことである。してみれば、文献1-6いずれかに記載された不溶性担体として、より一層の免疫系細胞の活性化もしくはサイトカイン誘導性の向上を期待しつつ、周知の多孔性担体を採用してみることは、当業者にとり容易に想到し得たことである。

補充欄

いずれかの欄の大きさが足りない場合

第 V 欄の続き

さらに、そのようにしてなる、免疫系細胞活性化物質（サイトカイン誘導剤相当物）－多孔性担体の系を、適切な容器中にまとめた装置・用具とすることも、各文献の記載に基づくまでもなく、当業者が当然に行うことに過ぎず、この点、構造上の差異として格別なこととも認められない。

よって、請求の範囲 1－11 はいずれも、文献 1－6 のいずれか、文献 7－9 のいずれか、及び文献 10－13 のいずれかの組み合わせ、により進歩性を有さない。

なお、本願明細書の各実施例には、サイトカイン誘導剤と多孔性担体との併用により、サイトカイン誘導剤を単独で採用した場合、もしくは担体を単独で採用した場合と比較して、サイトカイン誘導能において顕著な効果がみられることがデータとともに示されているが、

- (i) サイトカイン誘導剤に相当する免疫系細胞活性化物質と不溶性担体とを併用すること自体、及び併用することにより免疫系細胞を顕著に活性化すること自体、文献 1－6 について上で述べたように、本願優先日前既に広く知られていたこと、

及び、

- (ii) 文献 10－13 について上で述べたように、(i) の免疫系細胞の顕著な活性化と、当該免疫系細胞によるサイトカイン誘導能の顕著な増大化とは、密接に関連した作用と認められること、

からみて、出願人が主張する上記併用に係る顕著な効果については、少なくとも、先行技術文献の記載乃至示唆に基づき当業者が容易に得ることのできた程度のもと考えられる。

また、明細書の比較実験データをみても、例えば多孔性担体として特定の細孔分布のものを併用することにより、当業者にとり予想されるところを超えて優れた効果が奏されているとも、直ちには理解できない。

トカインの産生を誘導するサイトカイン誘導用具及びサイトカイン誘導方法は全く知られていないのが現状であった。

発明の開示

- 5 本発明は、上記現状に鑑み、従来のサイトカイン誘導療法に比べてより効果的にサイトカインを誘導し得る新規なサイトカイン誘導用具及びサイトカイン誘導方法を提供することを目的とする。

本発明は、サイトカイン誘導剤と、サイトカイン誘導増強作用を有し、水に不溶性な多孔性の材料からなる担体とを含有するサイトカイン誘導用具及びサイトカイン誘導方法である。なお、上記担体としては、サイトカイン誘導剤のサイトカイン誘導作用を増強する誘導増強剤であることが好ましい。更に、サイトカイン誘導作用を増強する誘導増強剤は I F N- γ の誘導を増強することが好ましい。

- 15 本願発明者らは、サイトカイン誘導剤とともに水に不溶性の多孔性材料からなる担体を含むサイトカイン誘導用具、又は、サイトカイン誘導剤が固定化された不溶性担体からなるサイトカイン誘導用具が、著しく高いサイトカイン誘導量を示すことを見だし、本発明を完成した。

以下に本発明を詳述する。

- 20 本発明のサイトカイン誘導用具は、サイトカイン誘導剤と水に不溶性の多孔性材料からなる担体とを含有する。

上記担体としては、水に不溶性な多孔性の材料からなるものであれば特に限定されず、例えば、金属、有機物又は無機物等により構成され、好ましくは有機物材料、より好ましくは高分子材料からなる。

- 25 上記金属としては、例えば、金若しくは金合金、銀若しくは銀合金、チタン若しくはチタン合金、又は、ステンレス等が挙げられる。

上記無機物としては、例えば、活性炭、ガラス又はガラスの誘導體、

請 求 の 範 囲

1. (補正後) サイトカイン誘導剤と、サイトカイン誘導増強作用を有し、水に不溶性の多孔性の材料の担体とを含むことを特徴とするサイトカイン誘導用具。
- 5 2. 前記多孔性の材料は、巨大網目構造を有する請求項1に記載のサイトカイン誘導用具。
3. 前記多孔性の材料は、細孔分布が2～2000 Åであることを特徴とする請求項1または2に記載のサイトカイン誘導用具。
- 10 4. 前記多孔性の材料は、高分子材料からなる請求項1～3のいずれか1項に記載のサイトカイン誘導用具。
5. 前記高分子材料は、ポリスチレン系高分子材料及びアクリルエステル系高分子材料の少なくとも1種の高分子材料からなることを特徴とする請求項4に記載のサイトカイン誘導用具。
- 15 6. サイトカイン誘導剤は、菌体及び／または菌体由来成分であることを特徴とする請求項1～5のいずれか1項に記載のサイトカイン誘導用具。
7. サイトカイン誘導剤は、抗酸菌及び／または抗酸菌由来成分であることを特徴とする請求項6に記載のサイトカイン誘導用具。
- 20 8. サイトカイン誘導剤は、溶連菌及び／または溶連菌由来成分であることを特徴とする請求項6に記載のサイトカイン誘導用具。
9. 前記サイトカイン誘導剤及び前記多孔性の材料を収納している容器をさらに備える請求項1～8のいずれか1項に記載のサイトカイン誘導用具。
- 25 10. サイトカインを産生する細胞におけるサイトカインの産生を誘導するのに用いられる、請求項1～9のいずれか1項に記載のサイトカ

日本国特許庁 28.2.2005

イン誘導用具。

5

10

15

20

日本国特許庁 28. 2. 2005

- 11. 前記サイトカインを産生する細胞が血液または血液成分由来の細胞である、請求項10に記載のサイトカイン誘導用具。
 - 12. (削除)
 - 13. (補正後) 請求項1～11のいずれか1項に記載のサイトカイン誘導用具を用いることを特徴とするサイトカイン誘導方法。
- 5